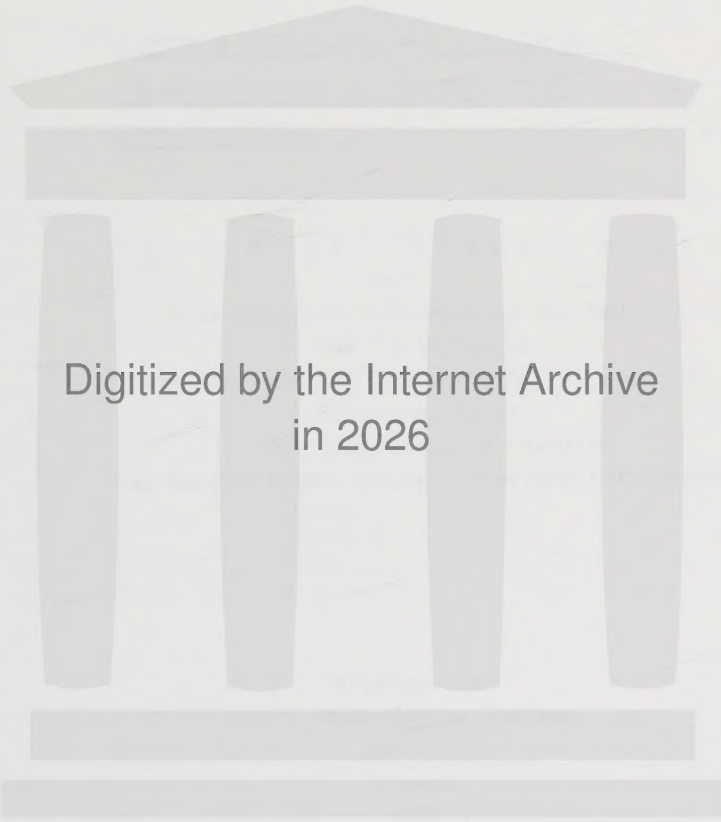


Karl-Gustav Frerker

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT
VON SOMATOSTATIN BEI PANKREAS- UND
DÜNNDARMFISTELN

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Münster
- Allgemeinchirurgie -
Direktor: Prof. Dr. med. H. Bunte

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT
VON SOMATOSTATIN BEI PANKREAS- UND
DÜNNDARMFISTELN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und

6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Karl-Gustav Frerker

aus

Bremen

1981



Dekan: Prof. Dr. H.J. Kühle

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Clemens
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wittrin

Tag der Promotion: 9. 11. 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Z u s a m m e n f a s s u n g

Karl-Gustav Frerker

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT VON SOMATOSTATIN BEI PANKREAS' UND DÜNNDARMFISTELN

Somatostatin, ein Tetradeka-peptid aus Schafshypothalami isoliert, hemmt die Freisetzung von Wachstumshormonen sowie die Ausschüttung von TSH, Insulin, Glukagon. Weiterhin wird die exokrine Pankreasfunktion und die Sekretion der Magensäure gehemmt.

In unserer Klinik wurden 19 Patienten mit Somatostatin zur Verhütung von Pankreaskomplikationen behandelt.

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe a Patienten ohne Anastomose und externer Drainage und Ausbildung einer Pankreasfistel

Gruppe b Patienten mit Anastomose und Ausbildung einer Pankreasfistel

Gruppe c Patienten mit Dünndarmfistel

Gemessen wurden die Blutzucker- sowie Amylasewerte prae- und postoperativ und unter Somatostatin sowie die Sekretmengen der Pankreasfisteln.

Unter Somatostatin waren die Amylasewerte rückläufig und erreichten am 5. Behandlungstag Normalwerte. Die Blutzuckerwerte waren ebenfalls, wenn auch geringfügig, rückläufig. Die Sekretionsmengen der Pankreasfisteln waren unter SST um 70% reduziert, ein Sistieren konnte jedoch nicht erreicht werden.

Bei einem Patienten mit persistierender Dünndarmfistel wurde ebenfalls Somatostatin appliziert. Hier kam es zu einem Sistieren der Fistel.

Eine zunächst röntgenologisch nachgewiesene Dünndarmfistel konnte nach Absetzen der SST-Therapie auch radiologisch nicht mehr nachgewiesen werden.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Somatostatin
 - 2.1. Aufbau - Struktur
 - 2.2. Nachweis
 - 2.3. Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen
3. Pankreatitis
 - 3.1. akute Pankreatitis
 - 3.1.1. Klinik
 - 3.1.2. Nachweis
 - 3.1.3. konservative Therapie
 - 3.1.4. chirurgische Therapie
 - 3.2. chronische Pankreatitis
 - 3.2.1. Klinik
 - 3.2.2. Nachweis
 - 3.2.3. konservative Therapie
 - 3.2.4. chirurgische Therapie
 - 3.3. Pankreasfisteln
4. Material und Methodik
5. Ergebnisse
 - 5.1. Patienten ohne Anastomose und externer Drainage und Ausbildung einer Pankreasfistel
 - 5.2. Patienten mit Anastomose und Ausbildung einer Pankreasfistel
 - 5.3. Vinerius

6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis
9. Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Entwicklungsgeschichtlich haben Gallenwege und Pankreas ihren gemeinsamen Ursprung im oberen Duodenum. So gibt es mehrere Organe im Oberbauch, die in enger physiologischer Beziehung zueinander stehen. In der Schleimhaut des Duodenums wird Sekretin freigesetzt, das unter Reiz von HCl, Aminosäure, Fettsäure, Alkohol und Peptone auf dem Blutweg auf das Pankreas wirkt. Pankreozymin-Cholezystokinin wird in der Schleimhaut des Magenantrums und Duodenums freigesetzt und bewirkt die Ausschüttung von Enzymproteinen und Kalzium. Diese Wechselwirkung zwischen dem Pankreas und seinen benachbarten Organen gilt für den exokrinen Anteil des Gewebes ebenso wie für den endokrinen. Beispiele hierfür sind das ZOLLINGER-ELLISON-SYNDROM (Pankreas-Magen) und das VERNER-MORRISON-SYNDROM, bei dem es sich um einen Non beta-Zelltumor des Pankreas handelt, der zu wässriger Diarrhoe und extremer Hypokaliämie bei Anacidität des Magensaftes führt.

Häufig ist es schwierig, Symptomenkomplexe bei Gallenwegserkrankungen von denen bei Pankreaserkrankungen zu differenzieren. Nicht selten führen Erkrankungen des einen Organs konsekutiv zu Folgeerscheinungen am benachbarten Organ.

Endokrine Funktionsstörungen des Pankreas sind von allen Seiten untersucht worden, insbesondere die Problematik des Diabetes mellitus.

Die Zunahme von Krankheitsprozessen am exokrinen Pankreas erfordern eine Vermehrung der Erkenntnisse und der therapeutischen Möglichkeiten, da z.B. aufgrund des ständig steigenden Alkoholkonsums ein Anwachsen der alkoholbedingten Pankreatitis zu beobachten ist. So bleibt der

Beforschung des exokrinen Pankreas wegen der patho-
histologischen und patho-physiologischen Formenvielfalt
der Erkrankungen hier noch ein weites Betätigungsfeld.

2. SOMATOSTATIN

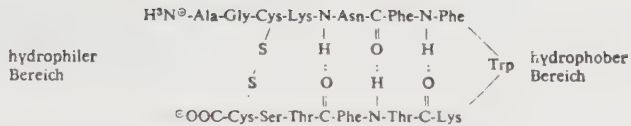
Eine Arbeitsgruppe um Roger GUILLEMIN (15,17,64), dem Nobel-Preisträger für Medizin des Jahres 1977, am Salk Institut in La Jolla in Kalifornien gelang es 1973 ein Peptid aus Schafshypothalami zu isolieren. Als Nebenbefund konnte bei der chromatographischen Reinigung des Somatotropin Releasing Hormons (SRH) eine Fraktion entdeckt werden, die im in Vitro Versuch nicht aktivierend, sondern hemmend auf die Sekretion des Somatotropin Hormons (STH) wirkt. Da dieses Peptid eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung von Wachstumshormonen hatte, wurde es als Somatostatin (SST) bezeichnet.

Zur Reindarstellung war es dann notwendig, 490 000 lyophilisierte Schafshypothalami, d.h. 36,8 kg an Material in acht Reinigungsschritten aufzuarbeiten, um am Ende 8,5 mg SST zu erhalten. Inzwischen sind mehrere Verfahren zur Synthese von Somatostatin publiziert worden (19,85,109).

2.1. Aufbau und Struktur

Somatostatin ist ein zyklisches Tetradekapeptid mit einer Disulfidbrücke zwischen den Aminosäuren 3 und 14 und einem Molekulargewicht von 1638. Am Molekül unterscheidet man einen hydrophilen und hydrophoben Bezirk. Für die biologische Wirkung des SST kann das Molekül in der oxydierten wie reduzierten Form vorliegen, wobei die reduzierte Verbindung die biologisch wirksamere zu sein scheint.

Abb. 1



Zyklisches Somatostatin nach W. BLECH (13)

2.2. Nachweis

Durch die Entwicklung eines Radioimmunoassays für Somatostatin war es möglich, SST im Gewebe und seine Konzentration in Gewebsextrakten nachzuweisen. Die absolut höchsten Konzentrationen wurden im Hypothalamus gemessen. POLAK et al. (80) wiesen Somatostatin immunhistochemisch in bestimmten Zellen des Magens und des Dünndarms sowie in den D-Zellen der Langerhans'schen Inseln nach, wobei die im Pankreas gefundenen Gewebsspiegel denen der Hypothalamuskern entsprechen.

2.3. Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen

In der Adenohypophyse hemmt SST im in Vivo und in Vitro Versuch beim Menschen und Tier die Somatotropinausschüttung (63).

SST hemmt ebenfalls die Synthese und Sekretion des Thyreotropins (TSH). HALL et al. (41) sowie SILER et al. (88) konnten unabhängig voneinander nachweisen, daß während einer SST-Infusion der TSH-Spiegel nach Gabe von Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) partiell unterdrückt wird, der basale TSH-Spiegel jedoch unverändert blieb.

LH und FSH als weitere Hormone des Hypophysenvorderlappen werden von Somatostatin nicht beeinflusst (45).

Bei gesunden Personen spielt das SST bei der Sekretion des Corticotropins keine Rolle, bei Patienten mit einem Cushing bzw. NELSON-Syndrom kann durch SST ein Abfall der stark erhöhten ACTH-Werte erreicht werden (13).

Die Wirkung von SST auf gastrointestinale Hormone konnte erstmals ALBERTI et al. (2) aufzeigen. Nach Stimulation durch intravenös verabreichte Glukose wurde ein deutlich reduzierter Insulinanstieg unter Somatostatin festgestellt. Mehrere Autoren (21,82) berichten über den Abfall des Insulinspiegels bei nüchternen Versuchspersonen sowie über eine überschießende Insulinsekretion nach Absetzen der Stimuli.

SST wirkt möglicherweise im Sinne einer kompetitiven Hemmung auf das Adenylcyclase-System. Wie aus Untersuchungen an isolierten perfundierten Langerhans'schen Inseln hervorgeht, hemmt SST den Glukose stimulierten Ca^{++} Ioneneinstrom in die Zelle. Ca^{++} Ionen sind, wie aus allen bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen hervorgeht, bei der Regulation der Hormonsekretion von grundlegender Bedeutung.

Simultan wird von mehreren Arbeitsgruppen die blockierende Wirkung von Somatostatin auf die Alpha-Zelle des Pankreas berichtet (12,23). IVERSEN (49) führte den Nachweis in Vitro, KOERKER (53,54) an Affen und MORTIMER et al. (73) berichteten von einem Patienten mit einem Glukagon produzierenden Tumor (Glukagonom), bei dem es nach Gabe von Somatostatin zu einem deutlichen Abfall des Glukagonplasmaspiegels kam.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus besteht neben dem Insulinmangel eine vermehrte durch Glukose nicht supprimbare Sekretion von Glukagon. Die erhöhten Glukagonspiegel lassen sich durch SST supprimieren und es kommt trotz fehlendem Insulin zum Abfall des Blutzuckers.

Zwischen den D-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas und den G-Zellen der Antrumschleimhaut des Magens besteht eine gewisse morphologische wie funktionelle Ähnlichkeit. In beiden Fällen läßt sich die Arginin stimulierte biphasige Hormonsekretion (Gastrin-Insulin) durch SST inhibieren. Beim Menschen kann die durch Penta-gastrin ausgelöste Magensaftbildung (HCl, Pepsin) durch SST gehemmt werden (7,110). ARNOLD et al. (8) beobachtet bei Patienten mit ZOLLINGER-ELLISON-SYNDROM (gastrin-produzierender Tumor) unter Somatostatin einen eindrucksvollen Abfall des stark erhöhten Gastrinspiegels. Nach

Beendigung der Infusion kommt es jedoch zu einem schnellen Wiederanstieg des Gastrinspiegels. Gesunde Versuchspersonen, die ein Probefrühstück erhalten hatten, wiesen nach Beendigung der Infusion deutlich höhere Gastrinkonzentrationen auf, als während einer Kontrolluntersuchung ohne SST.

Analog der Wirkungsweise zum Magen inhibiert SST die durch Cholezystokinin-Pankreozymin induzierte exokrine Pankreasfunktion (50,61). CREUTZFELDT u. Mitarb. (21) konnten bei fünf gesunden Probanden nachweisen, daß unter Somatostatin die durch Cholezystokinin-Pankreozymin (CCK - PZ) stimulierte Enzymsekretion signifikant gehemmt wurde. Nach Beendigung der Somatostatininfusion reagierte das Pankreas auf CCK - PZ mit einem deutlichen Anstieg des Sekretvolumens und einer kräftigen Enzymsekretion.

HILD, DOBROSCHKE u. Mitarb. (43) berichten, daß unter Gabe von Somatostatin eine persistierende Dünndarmfistel in ihrer tryptischen Aktivität gemindert und die Sekretion selbst zum Sistieren gelangt sei.

Somit hat sich Somatostatin als das enfant terrible unter den Hypothalamushormone erwiesen. Im zentralen Nervensystem, d.h. extrahypothalamisch wirkt SST als Neurotransmitter, im Hypothalamus-Adenohypophysensystem als Neurohormon und im Magen-Darm-Kanal sowie in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas als Gewebshormon.

Somatostatin wirkt nach Bindung an einen spezifischen Membranrezeptor. Für die Rezeptoraktivität sind die Aminosäurenreste Phe⁶, Phe⁷, Trp⁸, Lys⁹ und Phe¹¹ von besonderer Bedeutung. Die Wirkungsdauer wird allgemein als sehr kurz angesehen. Die Halbwertszeit von intravenös injizierten SST ist kurz, sie liegt bei 5 Minuten.

3.1. Akute Pankreatitis

Die Diagnose der akuten Pankreatitis bereitet häufig Schwierigkeiten (4,9,24). So wurde die Anzahl der nicht oder falsch gestellten Diagnose mit 40 - 60% angegeben (14). Eine Zunahme der Erkrankung läßt sich nicht zahlenmäßig belegen, jedoch scheinen die geänderten Umwelt- und Lebensgewohnheiten einen wesentlichen Faktor darzustellen.

Allgemein anerkannt ist heute die Einteilung der Pankreatitis nach SARLES (86). Es werden folgende vier Typen unterschieden:

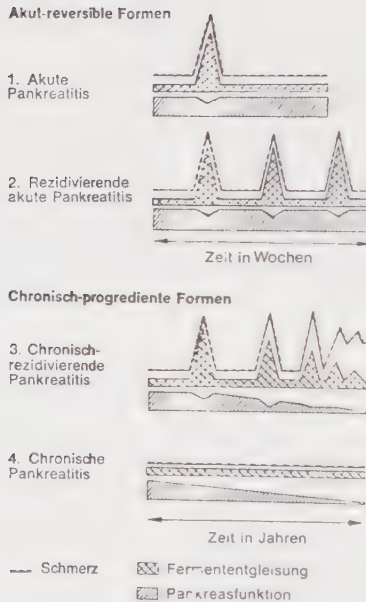
1. Akute Pankreatitis
2. Rezidivierende akute Pankreatitis

Bei beiden dieser Formen erfolgt in der Regel eine vollständige klinische und biochemische Restitution nach Auslöschung der auslösenden Ursachen - vor allem Cholelithiasis (1). Der Übergang in eine chronische Erkrankung ist selten.

3. Chronisch rezidivierende Pankreatitis
4. Chronische Pankreatitis

Die chronischen Formen mit primär schmerzlosem Verlauf bzw. die chronisch rezidivierende Pankreatitis, die akute Exacerbationen aufweist, sind charakterisiert durch eine persistierende anatomisch und funktionelle Pankreasschädigung unabhängig davon, ob die auslösende Ursache ausgeschaltet wird oder nicht. Langzeitverlaufskontrollen von AMMANN (4) weisen darauf hin, daß die Parenchymdestruktion bei chronischer Pankreatitis in der Regel nicht nur irreversibel, sondern auch progredient ist. Ein entsprechendes Schema für die Klassifizierung der Pankreatitiden anhand klinischer und biochemischer Kriterien wurde entworfen (4). Danach weisen akute und akut rezidivierende Pankreatitiden zu Beginn klinisch biochemisch ähnliche Schübe auf, unterscheiden sich aber in der Folge durch ein charakteristisches Verlaufsprofil.

Abb. 2



Klassifikation der Pankreatitiden aufgrund des klinisch biochemischen Verlaufsprofils. Die Angaben beziehen sich auf exokrine und endokrine Pankreasfunktion nach AMMANN (4).

Neben dieser Einteilung nach der Massiller Nomenklatur (86) wird auch bei vielen Autoren die akute Pankreatitis in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt.

Schweregrad	I	leichte bis oedematöse Form
Schweregrad	II	mittelschwer bis partiell nekrotisierende Form
Schweregrad	III	schwere Totalnekrose

Die ätiologischen Faktoren der akuten und chronischen Pankreatitis stimmen im wesentlichen überein (32,33,35). Während die biliären Pankreatitiden zur Gruppe der akuten Pankreatitiden zu zählen sind, gehören die alkoholbedingten Pankreatitiden in der Regel (11) in die Gruppe der chronischen Erkrankungen. Weitere Ursachen können duodenal bedingt sein:

Obstruktionen, Duodenitis, Duodenalwandzysten,
Divertikulitis.

infektiös: Virusinfektion, besonders
Hepatitis und infektiöse
Mononucleose, Parotitis

endokrine Faktoren: Hyperparathyreoidismus

Stoffwechselstörungen: Hyperlipidämie, Diabetes
mellitus, Schwangerschaft,
akute Porphyrrie, Hämochromatose

postoperative
Pankreatitis: Gastrektomie, Splenektomie,
Syndrom der zuführenden
Schlingen (29)

Gefäßkrankungen

(besonders der kleinen Gefäße): atheromatöse Embolien,
Polyangiitis, Thrombose
(Schwartzmann-Arthus-
Phänomen)

Medikamente:

Barbiturate, Sulfonamide,
Ovulationshemmer,
Paracetamol

Bei 7% der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus findet sich eine Pankreatitis, bei akuter hyperparathyreoter Krise sogar in 30% und eine latente Pankreasschädigung läßt sich bei 50% nachweisen.

Bei einer ganzen Reihe von Medikamenten sind akute Pankreatitiden als Nebenwirkung beschrieben, wobei ein direkter Zusammenhang im Einzelfall schwer zu beweisen ist. Wahrscheinlich werden auf dem toxischen Wege die Zellen des Pankreas selbst geschädigt (32,33).

Eine weitere Gruppe stellt die sogenannte idiopathische Form dar. Hier wird eine ätiologische Unterteilung in eine senile und eine juvenile Form diskutiert (5,6). Bei der akuten idiopathischen Pankreatitis ohne erkennbare Ursachen werden besondere diagnostische Aufgaben gestellt. ACOSTA (1) berichtet, daß man bei akuten Pankreatitiden sonst ungeklärter Ursache im Stuhl häufig Gallenkonkremente finden kann, die röntgenologisch nicht erkennbar sind.

Pathogenese der akuten Pankreatitis

Die Selbstverdauung des Organs ist das zentrale Ereignis, welches bei der akuten Pankreatitis von der Entstehung des intestinalen Oedems bis zu Nekrosen mittelschwerer Art und Totalnekrosen führt (20,22,77, 98).

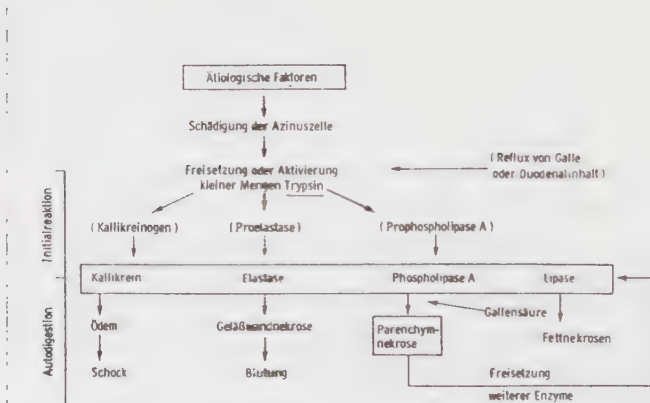
Seit Beginn des Jahrhunderts sind drei wesentliche pathogenetische Theorien zusammengefaßt.

- I. "common chanel" die Theorie geht von einem gemeinsamen Ausführungstück des Ductus choledochus und des Ductus wirsungianus aus, wobei durch Einklemmung eines Steins mit Rückstau in die Drüse die akute Pankreatitis ausgelöst werden soll.
- II. Obstruktionshypersekretionstheorie
Hierbei soll die Sekretion der Bauchspeicheldrüse gegen einen Widerstand an der Papilla vateri zur Auslösung von akuten Entzündungen führen. Stenosen, Geschwülste, Spasmen und Oedeme am Sphinkter odii können als Gründe angesehen werden.
- III. Mc Cutcheon entwickelte die Vorstellung von einer Insuffizienz des Sphinkterapparates und dem daraus resultierenden Reflux von Duodenalinhalt in die Bauchspeicheldrüse.

Als klassisches Beispiel für diese Theorie kann die akute Pankreatitis beim Syndrom der zuführenden Schlinge nach BILLROTH-II-Operation genannt werden.

Allen Theorien gemeinsam ist, daß sie zwar tierexperimentell zur Pankreatitis führen, jedoch in der menschlichen Pathogenese die Mehrzahl der Erkrankungen damit nicht erklärt werden können. Alle Formen der akuten Pankreatitis beinhalten den Übertritt von Pankreassaft in das Interstitium der Drüse und die Selbstverdauung durch aktivierte proteolytische Enzyme und die Wirkung der Lipase. Eine zentrale Rolle wird neuerdings der Phospholipase A zugesprochen, da sie in Gegenwart geringer Mengen von Gallensäuren zu einer schweren Pankreasnekrose führt. Geringste Mengen aktiven Trypsins vermögen dabei Phospholipase A und Proelastase im Gewebe zu aktivieren.

Abb. 3



Schema zur Pathogenese der akuten Pankreatitis nach CREUTZFELDT u. SCHMIDT (20)

Die akute Pankreatitis ist ein Krankheitsbild, das wegen der plötzlichen und heftigen abdominellen Symptomatik oft in den Formenkreis des akuten Abdomens fällt (56). Vielfach erkranken die Patienten aus völligem Wohlbefinden, auch nach einem opulenten Mahl oder einem Alkoholexzeß mit heftigen Oberbauchbeschwerden. Der Schmerz ist somit das Hauptsymptom. Er ist in der Tiefe des Epigastriums lokalisiert und strahlt häufig in den Rücken aus. Der Schmerzcharakter ist wechselnd, er kann sowohl einen kolikartigen als auch einen Dauerschmerzcharakter haben.

Durch die Magenatonie kommt es zu schwallartigem Erbrechen von Magen- und Duodenalinhalt, was dem Patienten meist eine vorübergehende Erleichterung bringt. Bei der klinischen Untersuchung findet sich in 50% der Fälle eine elastische Bauchdeckenspannung, der sogenannte "Gummibauch". Im Blutbild findet sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung.

Die Bestimmung des Bilirubins, des Harnstoffs, des Kreatinins und der Transaminasen dient der Verlaufskontrolle und der Ermittlung des klinischen Schweregrades, hat aber keine eigentliche diagnostische Aussagekraft.

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels werden nicht selten beobachtet, jedoch normalisieren sich die Blutzuckerwerte häufig mit dem Abklingen der akuten Pankreatitis. Nur in Ausnahmefällen manifestiert sich ein Diabetes mellitus.

Die Bestimmung der Lipase im Serum erlaubt eine pankreas-spezifische Aussage. Eine Erhöhung der Amylase findet sich dagegen auch bei anderen Oberbaucherkrankungen, bei Cholezystitis, Hepatitis, Ulcusperforation oder Ileus jeglicher Genese. Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist der Lipaseanstieg bei Parotitis. Er zeigt hier eine gleichzeitige Mumpso pankreatitis.

Seitdem WARSHAW (104) in einer retrospektiven Studie zeigte, daß ein über 5,3% erhöhter Amylase Kreatinin Clearance Quotient spezifisch für eine akute Pankreatitis ist, ist der Parameter häufig untersucht worden (60), jedoch fanden sich selbst bei tödlich verlaufenden Pankreatitiden normale Werte, so daß ein Normalwert eine akute Pankreatitis keineswegs ausschließt.

Desweiteren besteht keine Korrelation zwischen der Höhe der Enzymwerte im Serum und dem Ausmaß der Erkrankung, jedoch deutet eine schnelle Normalisierung der Werte auf leichtere Verlaufsformen hin. Bei der Mehrzahl der Autoren wird einer Bestimmung der Alpha-Amylase im 24-Stunden-Urin größeres Gewicht und bessere Zuverlässigkeit zugesprochen.

Häufig ist bei schwerer akuter Pankreatitis ein Abfall des Serum Kalziums zu beobachten. In einem Teil der Fälle kann er auf die Bildung unlöslicher Kalkseifen (Fettgewebsnekrosen) durch Freisetzung von langkettigen Fettsäuren bei der Lipolyse im nekrotischen Gewebe zurückgeführt werden. Eine Tetanie tritt jedoch selten auf.

Differentialdiagnostisch muß die akute Pankreatitis von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden, die eine ähnliche Schmerzlokalisation haben. So finden sich bei Pankreatitis bisweilen EKG-Veränderungen, deren Ursache 1. in der verminderten koronaren Zirkulation aufgrund von Schock und Hypotonie, 2. reflektorisch auftretenden Spasmen der Koronararterien und 3. Elektrolytverschiebungen mit konsekutiver QT Streckenverschiebung und 4. Störung der Herzreizleitung aufgrund großer Mengen von Pankreasenzymen darstellen können.

Die Diagnose einer akuten Pankreatitis wird in erster Linie klinisch anhand der Symptome und der unspezifischen Befunde gestellt (38).

In 60% der Fälle einer akuten Pankreatitis wird eine Schocksymptomatik beobachtet, die in 50% der letalen Verlaufsformen die Todesursache darstellt. Infolge des Blutdruckabfalls und der Zentralisation des Kreislaufs kann in schweren Fällen ein akutes Nierenversagen mit Oligurie eintreten. Pleuraergüsse sind häufig zu beobachten. Bei Betonung der Pankreasschwanzregion ist der Erguß in der Regel links lokalisiert, bei Erkrankungen des Kopfes häufig rechts.

Punktuelle stumpfe Bauchtraumen führen häufig zu einer Verletzung des Pankreas mit Entwicklung von Ödemen, Nekrosen oder Hämorrhagien.

Die postoperative Pankreatitis ist selten, aber gefährlich (29). Die Ätiologie ist unklar, die Diagnose schwierig und die Therapie dementsprechend unsicher. Am häufigsten

treten Pankreatitiden nach Operationen an pankreasnahen Oberbauchorganen auf (34). Nach WHITE et al. (106) kommt es in 0,8% nach Magenresektionen zur Pankreatitis. Bei Gallenwegsoperationen liegt die Häufigkeitsrate bei 0,6% (79). Eine Pankreatitis nach Nierentransplantation wird auf 3% geschätzt.

Die postoperative Pankreatitis hat eine schlechte Prognose. In den Statistiken (29,107) bewegt sich die Sterblichkeitsrate bei 30 - 40% (3). Die Diagnose der Posttransplantationspankreatitis wird mit einer Letalität von 70% angegeben (26).

3.1.3. Konservative Therapie

Die Behandlung der Pankreatitis hat in den letzten Jahrzehnten mehrfach einen Wandel durchgemacht. Während zunächst eine operative Behandlung mit Spaltung der Pankreaskapsel und Eröffnung vorhandener Abszesse durchgeführt wurde und hierdurch eine zeitliche Besserung der Beschwerden eintrat, die Mortalität dadurch aber nicht wesentlich gebessert wurde, wurde dann eine konservative Therapie wiederum vermehrt propagiert.

Die konservative Therapie der akuten Pankreatitis ist weitgehend symptomatisch. Hier stehen vier wesentliche Prinzipien im Vordergrund:

1. Analgetika
2. Nahrungskarenz
3. Ableitung des Magensaftes
4. Substitutionstherapie

Eine exakte Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes mit gezielter Substitutionstherapie ist notwendig zur Abwendung des Schockes.

Durch Sondiarung des Magens und ständiger Absaugung des Sekretes soll eine Ruhigstellung des Pankreas erreicht werden. Hierbei wird die Sekretin- und Cholezystokinin-Pankreozymin - Freisetzung durch Vagusreiz, Magensäure und durch einige Nahrungsbestandteile verhindert. Analog wird die orale Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz postuliert.

Der Schmerz wird am besten durch Spasmoanalgetika intravenös bekämpft. Morphin und seine Derivate sind kontraindiziert, da sie einen langdauernden Spasmus im Bereich der Papilla Vateri hervorrufen können und somit die schon vorhandene Abflußbehinderung weiterhin verstärkt wird.

Die breite prophylaktische Anwendung von Antibiotika wurde in den letzten Jahren einer Revision unterzogen, nachdem kontrollierte Studien (27,46) keinen überzeugenden Effekt nach Gabe von Antibiotika gegenüber der Kontrollgruppe erkennen ließen. Darüberhinaus besteht bei ungezielter prophylaktischer Anwendung von Antibiotika die Gefahr der Züchtung resistenter Keime. Bei leichten bis mittelschweren alkoholischen Pankreatitiden soll von Fall

zu Fall entschieden werden.

Zusätzlich zur sekretorischen Ruhigstellung des exokrinen Pankreas wird die Anwendung von Calcitonin empfohlen. Calcitonin, ein Gegenspieler des Parathormons, wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Es hemmt die basale stimulierte Magensekretion sowie die stimulierte Pankreassekretion, ohne die gastrointestinale Motilität zu unterdrücken.

Zur Unterdrückung der Magensäuresekretion wird eine zusätzliche Behandlung mit Cimetidine (Tagamet^R) diskutiert (71). Bisher läßt sich keine positive Wirkung auf das Krankheitsbild und auf die Letalität der akuten Pankreatitis durch Cimetidine erkennen.

Atropin wurde viele Jahre gegeben, um eine Säurebildung im Magen zu unterdrücken und dadurch die endokrine Stimulierung des exokrinen Pankreas zu hemmen. In den üblichen Dosen 4 - 6 x 0,5 mg / 24 Std. wird diese Wirkung nicht erreicht. Es ist keine Untersuchung über eine positive Wirkung von Atropin bei akuter Pankreatitis bekannt. Die Enzymproduktion wird nicht gehemmt, die Gefahr der Eindickung des Pankreassekretes ist gegeben (9,36). Höhere Dosen bringen die Gefahr einer Verschlechterung des häufigen Subilsus, einer Tachykardie und eines Harnverhaltes.

Glukagon inhibiert die stimulierte Enzymsekretion, ohne erkennbar die hydrokinetische Funktion des exokrinen Pankreas zu beeinflussen. Da es gleichzeitig die basale

und stimulierte Magensekretion hemmt, glaubte man das Mittel zur Ruhigstellung des exokrinen Pankreas gefunden zu haben (52). Mehrere Untersuchungen (24,70,78) ergaben, daß weder der Einfluß auf die Sterblichkeitsrate noch positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf beobachtet wurden.

Die Behandlung der akuten Pankreatitis mit Trasylol hat zu wider-sprüchlichen Ergebnissen und Ansichten geführt (74). Eine erste große Therapiestudie wurde 1974 von TRAPNELL u. Mitarb. (100) veröffentlicht. Als Parameter der Wirksamkeit wurde die Sterblichkeit gewählt. 53 Patienten wurden mit Trasylol behandelt, eine gleich-große Menge an Patienten mit einem Placebo. Altersver-teilung, Schweregrade der Erkrankung und Geschlechts-verteilung waren vergleichbar. Die Zahlen der Todesfälle lagen unter Trasylol bei 7,5%, während bei der Kontroll-gruppe eine Letalitätsrate von 25% festgestellt wurde. Nach Veröffentlichung der Studie wurden Zweifel erhoben, ob die Ergebnisse von TRAPNELL u. Mitarb. die tatsächliche Wirkung von Trasylol bei akuter Pankreatitis wiedergeben. Die Diskussion konzentrierte sich auf das Argument, daß eine Selektion unter den Patienten mit akuter Pankreatitis vorgenommen worden sei. Es sei in dieser Studie ein un-verhältnismäßig hohes Maß an Patienten mit Pankreatitis gewählt worden, die eine hohe Spontansterblichkeitsquote aufwiesen. Man glaubte, so die Wirksamkeit der Behandlung auch an zahlenmäßig begrenzten Populationen überprüfen zu können.

Aufgrund einer starken Kritik über die hohe spontane Letalität haben TRAPNELL u. Mitarb. eine zweite Studie durchgeführt (101). Die Letalität bei Patienten mit Gallenerkrankungen betrug 19,9%, die Sterblichkeitsrate bei der ideopathischen Form 22,2%. Insgesamt verstarben 20,5% der Patienten an der Erstattacke der akuten Pankreatitis.

Insgesamt muß gesagt werden, daß die Erwartungen, die man in den Proteasen- und Kalekreinhammer Trasylol gesetzt hat, enttäuscht wurden. Neuere Doppelblindstudien (40,70) ergaben, daß auch bei hoher Dosierung keine günstige Wirkung zu erzielen ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß außer den vier erstgenannten Behandlungsprinzipien, kein therapeutisches Schema anerkannt allgemein gültig ist. Je nach Schule und theoretischen Überlegungen wird der einen oder anderen Substanz ein therapeutisches Plus eingeräumt, das durch klinische Studien untermauert wird.

3.1.4. Chirurgische Therapie der akuten Pankreatitis

Der Schweregrad der oedematösen Form der akuten Pankreatitis gehört weiterhin in die Domäne der inneren Medizin.

Gründe für eine Frühoperation sind:

1. Versagen der konservativen Therapie
2. Galleableitungs- und Gallenwegssanierung
3. Pathologisch-anatomische Gründe

Läßt sich bei einem akuten Abdomen die Diagnose einer akuten Pankreatitis nicht sicher stellen, ist eine Laparotomie indiziert (9). Eine Probelaaparotomie allein erhöht die Mortalität nicht (9).

Die Hauptindikation für eine frühe chirurgische Maßnahme ist das Versagen der konservativen Behandlung mit zunehmender Verschlechterung des Befindens (9,44, 55).

Bei einer biliären Genese einer akuten Pankreatitis wird eine frühzeitige Operation empfohlen (105,107). Die frühe Sanierung der Gallenwege soll bei der akuten biliären Pankreatitis eine letale Verlaufsform vermeiden.

Bei der akuten Pankreatitis liegt eine autodigestiv-tryptische Entzündung vor, die an den Organismus hohe Anforderungen stellen kann (10,22). Nekrosen sind irreversibel, nur in günstigen Fällen werden sie resorbiert oder zu einer Pseudozyste organisiert. Die Intoxikation des Organismus erfolgt durch freigesetzte Enzyme und aus dem Gewebeabbau freigeswordene toxische Substanzen.

Ein Grund für ein verzögertes operatives Vorgehen stellt die Unsicherheit der Diagnose bei erneut auftretendem akuten Krankheitsbild dar.

Von den tödlich verlaufenden Pankreatitiden sterben in der ersten Woche 3/4, davon 45% in den ersten 48 Stunden. Nur wenige Patienten mit einer schweren akuten Pankreatitis erreichen das sogenannte postakute Stadium, in dem Komplikationen wie Sequesterbildung, Hämatom, Abszeßbildung, Pankreasfistel und Pseudozysten auftreten können (3,31,69,75,76,81,91). Die Komplikationen werden operativ angegangen, da bei abwartender Haltung die Mortalität außerordentlich hoch ist.

Hämorrhagisch nekrotisierende Herde werden digital ausgeräumt (Digitoklasie), wenn nicht die Lokalisation und morphologische Gegebenheiten eine anatomiegerechte Resektion erfordern (25,44) (Linksresektion, subtotale Linksresektion, Operation nach WHIPPLE).

Jeder Eingriff am Pankreas wird mit ausgiebiger Drainage der Pankreasloge beendet.

Die Peritonealdialyse, wie sie bei akutem Nierenversagen durchgeführt wird, kommt ebenfalls zur Anwendung in der Behandlung der akuten Pankreatitis. Das Prinzip beruht auf der mechanischen Entfernung toxischer Substanzen sowie Enzymen aus dem Bauchraum.

Aufgrund der hohen Häufigkeit der biliären Ursache akuter Pankreatitiden wird von WERNER und ADLER (105) bei akuter Pankreatitis gleich welcher Genese bei Ausbleiben der klinischen Besserung eine Revision der Gallenwege mit T-Drainage empfohlen.

Das Prinzip der verzögerten Operation besteht in der Entfernung von Sequestern und dem Abräumen von Nekrosen.

Entstehung von Plattenatelektasen der Lunge hingegen ist mit großer Wahrscheinlichkeit durch einen vagalen Reflexbogen zu erklären, der durch Irritation des Plexus solaris infolge der Entzündung ausgelöst wird.

Die anhaltende Einwirkung einer Noxe muß in der Regel als Faktor angesehen werden, der schubweise oder kontinuierlich zum Untergang von Parenchym und Ersatz von Bindegewebe führt. Die Pathogenese der alkoholischen Pankreatitis ist weiter unklar, jedoch wird die Stimulierung der Pankreassekretion über freigesetztes Gastrin und Sekretin bei gleichzeitiger durch sphinkterspasmusbedingter Druckerhöhung angeschuldigt. Desweiteren kommt eine toxische Wirkung auf die Zelle selbst hinzu.

3.2.2. Nachweis

Grundsätzlich muß zwischen Funktionstest und morphologischen Untersuchungen unterschieden werden (72,83). Die Funktionsdiagnostik nimmt in der Diagnose und Differentialdiagnose der chronischen Pankreatitis eine dominierende Rolle ein. Sie gründet sich auf die Untersuchung von Serum, Urin und Stuhl. Die Alpha-Amylase und Lipase sind nur hilfreich im Schub bei chronisch rezidivierender Pankreatitis, nicht hingegen außerhalb des Schubes und bei chronischer Pankreatitis. Ein Parameter der Stuhlexploration ist die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl, weil Pankreasenzyme relativ resistent gegenüber Inaktivierung während der Darmpassage sind.

Neuere Tests (40) zur Verbesserung der Enzymdiagnostik fanden großes Interesse, jedoch geht ihre diagnostische Information kaum über die des Chymotrypsintestes hinaus.

Für die exokrine Funktionsdiagnostik entscheidend ist der Pankreozyminsekretintest, bei dem eine Pankreasstimulation durch intravenöse Injektion von Sekretin und Pankreozymin durchgeführt wird. Nach Sekretin werden das Volumen und die Konzentration an Bikarbonat gemessen, nach Pankreozymin die Menge an Trypsin, Chymotrypsin, Amylase und Lipase.

Als Ausdruck der endokrinen Funktion ist der Glukosetoleranztest anzusehen.

Es sei noch erwähnt, daß die selektive Kanülierung (20) des Ductus pancreaticus mit der Gewinnung reinen Pankreassekretes Bemühungen zu einer Differenzierung und Erweiterung der diagnostischen Aussage in Gang gesetzt hat, jedoch wird hierdurch die Aussagekraft des Pankreozymin-testes nicht übertroffen.

Die morphologischen Untersuchungsmethoden bestehen in der Radiologie.

Einfach ist die Diagnose der kalzifizierenden Pankreatitis. Eine Abdomen-Leeraufnahme (Pankreas-Zielaufnahme) zeigt feine stippenförmige bis grobschalige Verkalkungen im Pankreasbereich sowie einen verschieden ausgedehnten Meteorismus mit Betonung des Dickdarmes (83).

Ein Infusionscholangiogramm ist zum Ausschluß einer Gallenerkrankung erforderlich. Eine Erweiterung der Gallenwege infolge einer Choledochusstenose, die auf einem chronisch entzündlichen sklerosierenden oder tumorösen Prozeß beruht, läßt sich so nachweisen.

Weitere Faktoren sind Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie der Typen I, IV und V nach FREDERICKSON und Hypophyseninsuffizienz.

Während bei der akuten Pankreatitis ein Häufigkeitseipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr liegt, hat die chronische Pankreatitis ihre Domäne bei Patienten zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.

3.2.1. Klinik

Leitsymptom der chronisch rezidivierenden Pankreatitis mit und ohne Kalzifizierung ist der Schmerz (16,42,92). Er ist im Epigastrium lokalisiert, strahlt messerstichartig in den Rücken aus und kann durch Anziehen der Beine und anderer Stellungen, die das Retroperitoneum entlasten, gebessert werden. Er kann Tage und Wochen anhalten, im Gegensatz zur Gallenkolik, die nur über Stunden dauert. Der Pankreasschmerz rezidiert im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme bzw. der Alkoholaufnahme. Der Schmerz kann einige Stunden nach dem Essen auftreten, einige Stunden anhalten, oder er kann fast dauernd vorhanden sein und durch die Nahrungsaufnahme verstärkt werden. In schweren Fällen ruft schon breiige Kost schmerzhaftes Krisen hervor. Mit zunehmender Destruktion des Organs läßt die Heftigkeit der Schmerzen nach, sie können bisweilen spontan sistieren. Die chronische Pankreatitis beginnt in der Regel mit einem Schub, der sich oft nach kürzeren oder längeren beschwerdefreien Intervallen wiederholt. Auf die Praxis bezogen bedeutet es, daß der initiale Schub einer chronisch rezidivierenden

Pankreatitis von einer akuten bzw. akut rezidivierenden Pankreatitis nie sicher differenziert werden kann, da sich der Einzelschub bei allen drei Verlaufsformen klinisch, biochemisch identisch abspielt. So werden häufig Patienten mit chronisch rezidivierender Pankreatitis während des initialen Schmerzschubes stationär aufgenommen und als akute Pankreatitis behandelt.

Als Folge der gestörten Enzymsekretion entwickeln sich häufig Diarrhö, Steatorrhö.

Nahrungs- und Genußmittelunverträglichkeit werden von den Patienten häufig geklagt. Durch die bestehende Inappetenz und die oft erheblich verminderte Nahrungsausnutzung ist eine Gewichtsabnahme die Regel.

Die depressive Stimmungslage, die Angst vor den Schmerzen bei dem oft fehlenden objektiven Befund und die vielleicht daraus resultierende vermehrte Lebensangst läßt diese Patienten anfangs als Hypochonder bzw. Psychoneurotiker erscheinen.

Bei Prozessen, die im Pankreaskopf lokalisiert sind, kann ein Ikterus entstehen.

Infolge des diffusen Organbefalles kommt es bei chronischer Pankreatitis häufiger zum Diabetes mellitus.

Pleuraergüsse und basale Pneumonien haben ihre Ursache in der Fortleitung der Entzündung in transdiaphragmatischen Lymphspalten, ein Mechanismus, der durch den Nachweis von Amylase im Pleuraexudat seine Bestätigung findet. Die

Die Mortalität wird je nach Einteilung der sogenannten Schweregrade und nach der Auswahl des Patientenendes mit 5 - 65% angegeben.

Bei der hämorrhagisch nekrotisierenden Pankreatitis mit partieller Nekrose liegt die Letalität bei 40%, bei Totalnekrosen beträgt sie beinahe 100% (25).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß oedematöse Verlaufsformen von nicht tödlichen Pankreasnekrosen ohne Operation schwer abzugrenzen sind. Die unterschiedlichen Zahlenangaben beruhen auf der Schwierigkeit der Zuordnung der einzelnen Schweregrade. Da die Diagnose und die Prognose von relativ unspezifischen Laborparametern mit dem klinischen Bild und dem Auftreten von Komplikationen gekennzeichnet ist, fehlen objektivierbare Parameter.

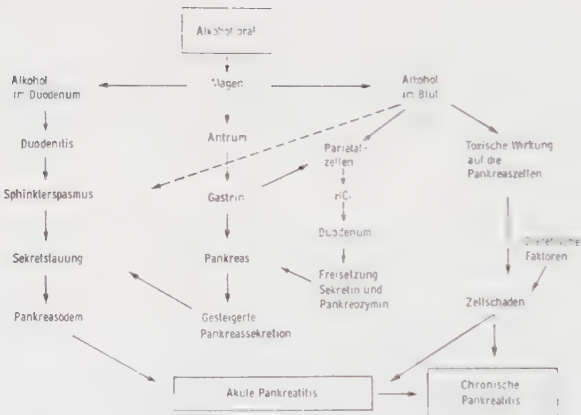
3. 2. Chronische Pankreatitis

Nach der Einteilung von SARLES (86) wird neben der akuten und der akut rezidivierenden Pankreatitis, bei denen eine Restitutio ad integrum möglich ist, die chronisch rezidivierende und die primär chronische unterschieden. Die chronischen Formen weisen anatomische Schädigungen auf, die irreversibel sind, selbst bei Ausschaltung der Ursachen ist eine Heilung nicht möglich.

In der Ätiologie überschneiden sich bei der akuten und der chronischen Pankreatitis die einzelnen Faktoren. Nach einer großen von CREUTZFELDT u. Mitarb. (20) veröffentlichten Statistik ist bei Patienten mit chronischer

Pankreatitis in 36,6% der chronische Alkoholabusus die Ursache, weitere 27,2% entfallen auf die Gallenwegserkrankungen. Es bestehen geographische Unterschiede. Während in Teilen der USA, Südafrikas und Südfrankreichs der Alkohol überwiegt, bilden z.B. in England, der Schweiz und der Tschechoslowakei die Gallenwegserkrankungen die Hauptursache.

Abb. 4



Vorstellungen zur Pathogenese der akuten und chronischen durch Alkoholabusus bedingte Pankreatitis nach GOEBELL (30).

SARLES u. Mitarb. (87) beschrieben eine kalzifizierende Pankreatitis bei Alkoholabusus und gleichzeitiger fettreicher Ernährung.

Die Menge an Alkohol, die pathogenetisch entscheidend zur Pankreatitis führt, beträgt 60 - 70 g pro/die (37).

Die Duodenographie in Hypotonie ist vor allem für die Beurteilung von Pankreaskopforozessen erforderlich. Impression und Pelottierung des Duodenums und des Magens mit Ausweitung der C-Schlinge sind Zeichen einer Vergrößerung des Pankreaskopfes und der Korpusregion.

Die Coeliacographie dient dem Nachweis stark vaskularisierter, endokriner Tumoren. In der Diagnostik der chronischen Pankreatitis ist sie wenig aussagekräftig.

Bei der Sonographie durchläuft ein Ultraschallimpuls ein im akkustischen Sinn homogenes Medium mit bekannter Geschwindigkeit und wird an den Grenzflächen zweier Medien partiell reflektiert und partiell durchgelassen. Sie dient zum Nachweis von Zysten, Tumoren und Steinen.

Die Nierenuntersuchung ist in der Differentialdiagnostik bei der Abgrenzung der Pankreaszyste vom Nierentumor und der Nierenzyste oder von der umfangreichen Hydro-nephrose (83) sinnvoll.

Die Computertomographie (47), bei der senkrecht zur Körperlängsachse ein Bündel von Röntgenstrahlen einen ausgewählten Körperabschnitt abtastet und die einzelnen Absorptionswerte einem Computer zugeführt werden, dient zum Nachweis von Zysten, Tumoren sowie von akuten und chronischen Veränderungen. Anhand der Gewebsdichte können Abszesse, Aszites sowie chronische Verlaufsformen der Pankreatitis differenziert werden.

Die wichtigste Untersuchungsmethode zur Differenzierung einer Pankreaserkrankung ist die ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie) (62). Hierdurch

können charakteristische Veränderungen bei chronischer Pankreatitis sowie Veränderungen an den Gallenwegen nachgewiesen werden.

3.2.3. Konservative Therapie

In der Behandlung der chronischen Pankreatitis gibt es kein kuratives Vorgehen, sowohl internistische als auch chirurgische Maßnahmen sind rein symptomatisch. Grundsätzlich ist die Behandlung situationsbedingt konservativ oder operativ ausgerichtet (97). Drei Probleme stehen im Vordergrund:

1. Schmerz
2. lokale Komplikationen - Zysten, Fisteln
3. exokrine und endokrine Insuffizienz

Schmerzarme Krankheitsbilder mit vorhandener Pankreasinsuffizienz, Durchfällen und Fettstühlen, sollten internistisch behandelt werden, da hier diese Therapie wirksamer als eine chirurgische Intervention ist. Eine erste Voraussetzung zur Behandlung der chronischen Pankreatitis stellt die Beseitigung der ursächlichen Noxe dar.

3.2.4. Chirurgische Therapie

Allgemein anerkannt ist die Indikation zur Operation bei therapieresistenten Schmerzen und Komplikationen wie Pseudozystenbildung, Milz-Venenthrombose, Duodenal- und Colonstenosen (57,65,90,95,96,108). Desweiteren muß bei

dem geringsten Malignitätsverdacht chirurgisch eingegriffen werden. Ziel der chirurgischen Intervention ist neben der Schmerzausschaltung, die Behebung von Abflußstörungen des Pankreassekretes sowie der Galle.

Die Eingriffe bei chronischer Pankreatitis kann man einteilen:

1. Operation an den Gallenwegen
2. Resektion des Ganglion coeliacum
3. Drainierende Operationen
4. Resektionen

Ohne gleichzeitige Sanierung der Bauchspeicheldrüse sind Eingriffe an den Gallenwegen wenig sinnvoll.

Operationen am vegetativen Nervensystem zur Ausschaltung der Schmerzen gehören nicht mehr zu den heute noch gebräuchlichen Verfahren, da die Schmerzlinderung nicht von Dauer war.

Drainierende Eingriffe werden bei Pseudozysten angewandt. Neben der Drainage durch die Bauchdecken nach außen gibt es die innere Drainage in eine obere Jejunumschlinge y-förmig nach dem ROUX'schen Prinzip.

In den letzten Jahren traten die resezierenden Verfahren bei der chronischen Pankreatitis zunehmend in den Vordergrund, da hierbei auch die Folgezustände beseitigt werden können.

Genannt werden müssen die partielle und subtotale Linksresektion mit und ohne retrograder Drainage des Pankreasrestes sowie die partielle Duodenopankreatektomie nach WHIPPLE (108). Die totale Pankreatektomie als Therapie einer chronischen Pankreatitis muß abgelehnt werden, sofern nicht Inselzellen transplantiert werden können (39).

Schwanzresektionen sind nur dann angezeigt, wenn die Entzündung ausschließlich auf den Pankreasschwanz beschränkt ist.

Die Letalitätssrate bei Linksresektionen beträgt zwischen 2,1 und 5,9% (84,94,108). Bei Duodenopankreatektomie liegt sie jedoch zwischen 10 und 25% (94).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die therapeutisch chirurgische Maßnahme in der Beseitigung der Schmerzen liegt. Eine Funktionsverbesserung des Organs kann nicht erreicht werden, da der Untergang des exokrinen und endokrinen Parenchyms irreversibel ist.

3.3. Pankreasfisteln

Formalgenetisch entstehen Pankreasfisteln durch Eröffnung des Pankreasganges und werden durch eine Abflußbehinderung des Drüsensekretes unterhalten (59,66,67).

Grundsätzlich kann die Eröffnung über zwei Mechanismen erfolgen:

1. durch die organspezifische tryptische Entzündung mit Zerstörung von Drüsenarealen (autonom, posttraumatisch, postoperative Pankreatitis)
2. durch Verletzung oder mangelhafte intraoperative Abdichtung (Traumen, Eingriffe am Pankreas oder seiner Nachbarorgane).

Je nach dem, ob Anschluß zur Bauchdecke oder an ein inneres Hohlorgan besteht, sprechen wir von einer inneren oder äußeren Fistel.

Innere Fisteln entstehen vorzugsweise im Verlauf einer akuten Pankreatitis bzw. in deren postakuten Stadium (30,68,89), seltener bei chronischen Formen der Pankreatitis. Dabei kommt es im Zuge der Ausbildung intra- und peripankreatischer Nekrosen zur Andauung benachbarter Wandstrukturen (Magen, Colon, Duodenum). Manchmal entsteht eine innere Fistel durch Perforation einer Pseudozyste im Sinne einer spontanen Zystendrainage (10).

Äußere Fisteln entstehen praktisch nie spontan, sondern fast ausschließlich nach Eingriffen am Pankreas, die prinzipiell eine äußere Drainage des OP-Gebietes erfordern. Das Risiko einer postoperativen Fistel besteht grundsätzlich nach allen Pankreasoperationen, es ist jedoch um so höher, je weniger die pathologisch-anatomischen Veränderungen eine sichere Versorgung des eröffneten Gangsystems zulassen. Bei Operationen an Nachbarorganen kann sich bei unbeabsichtigten Verletzungen der Bauchspeicheldrüse eine Pankreasfistel ausbilden. Prädisponierend sind Gastrektomien, Magenresektionen nach BILLROTH-II und Splenektomien (58).

Die Menge des über die Fistel abfließenden Speichels ist abhängig von der Lokalisation der Gangobstruktion. So kommt es bei papillenwärts gelegenen Hindernissen zur Ableitung großer Speichelvolumina, die sogar der gesamten Tagesproduktion der Drüse entsprechen können und somit zu einem erheblichen Verlust an Wasser, Bikarbonat und an Eiweißen führen können.

Die Diagnose einer Pankreasfistel bei schmutzig-braunem Sekret mit nekrotischen Gewebsbröckeln, läßt sich durch Bestimmung der Alpha-Amylase und Lipase im Sekret sichern. Bei Entleerung von wasserklarer Flüssigkeit kann man schon klinisch die Vermutung äußern.

4. Material und Methodik

Der Blutzucker wird digital enzymatisch nach BÖHRINGER im GOD-Perid gemessen. Hierbei katalysiert Glukoseoxydase die Oxydation von Glukose nach folgender Gleichung:



Diese Reaktion ist äußerst spezifisch. In einem zweiten unspezifischen Schritt wird das Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von einem Wasserstoffdonator in unserem Fall ABTS (2,2 Azino - (3 Äthylbenzthiazolin - Sulfonsäure - 6 -) Diammoniumsalz) durch Peroxydase reduziert.

Die Gleichung lautet:



Die Menge des entstandenen Farbstoffes ist der Glukosekonzentration proportional.

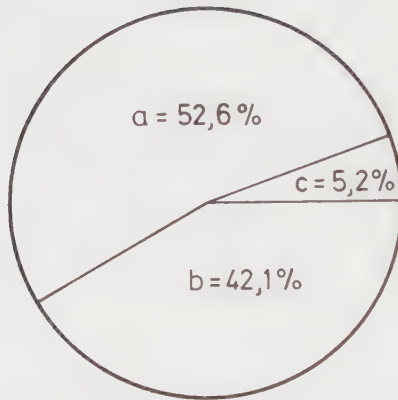
Die Bestimmung der Alpha-Amylase im Serum erfolgte photometrisch nach dem Phadebas Amylasetest mit BSA der Fa. Pharmacia Diagnostica Uppsala.

Bei dieser sog. amyloklastischen Methode wird ein blau-gefärbtes durch Quervernetzung wasserunlösliches Stärkopolymer von Alpha-Amylase zu wasserlöslichen blauen Fragmenten hydrolysiert. Die Absorption der blauen Lösung ist direkt von der Aktivität der Alpha-Amylase abhängig.

In einem Zeitraum von Oktober 1980 bis April 1981 wurden 19 Patienten mit Somatostatin behandelt. Zum besseren Verständnis wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt:

- a) Patienten mit Laparotomie ohne Anlage einer Anastomose mit externer Drainage und Ausbildung einer Pankreasfistel
- b) Patienten mit Laparotomie, Anlage einer Pankreasanastomose und Ausbildung einer Pankreasfistel
- c) Patienten mit peristrierender Dünndarmfistel

Abb. 5



Prozentuale Aufteilung der mit Somatostatin behandelten Patientengruppen

55,6% der Patienten gehörten zur Gruppe a, bei denen aufgrund des intraoperativen Befundes keine Anastomose, aber in jedem Fall eine externe Drainage angelegt wurde. Hierbei handelte es sich um Patienten mit akut nekrotisierender Pankreatitis, Pankreatitis nach endoskopischer Papillotomie, Pankreatitis nach BILLROTH-II-Resektionen und Choledochusdurchtrennung mit atypischem Einbringen des Choledochus in den Restmagen sowie um traumatische Pankreasteilrupturen mit Übernähung der Rupturstelle.

42,1% der Patienten erhielten eine innere Drainage, teilweise war eine WHIPPLE'sche Operation aufgrund eines Pankreaskopfkarzinoms teilweise eine subtotale Linkeresektion aufgrund einer chronischen Pankreatitis durchgeführt worden.

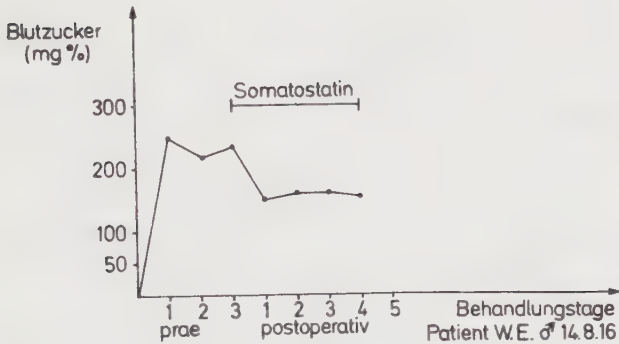
14 Patienten waren Männer, 4 waren Frauen. Bei beiden Patientenkollektiven war der älteste Patient 73 Jahre alt, die jüngste Frau 45 Jahre. Ein Häufigkeitsgipfel fand sich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. 80% der Frauen kamen mit der Verdachtsdiagnose einer akuten Pankreatitis zur stationären Aufnahme und zur Laparotomie. In allen Fällen konnte intraoperativ die Diagnose gesichert werden.

Bei den männlichen Patienten war der jüngste 20 Jahre alt. Hier fanden sich zwei Häufigkeitsgipfel zunächst in der Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren, mehr als 25% der Patienten gehörten dieser Altersgruppe an. Der C_2H_5OH -Abusus war hier ausnahmslos die Ursache ihrer Erkrankung. Ein weiterer Häufigkeitsgipfel fand sich in der Altersgruppe zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. 42,8% aller männlichen Patienten gehörten in diese Gruppe. Dabei wurde nicht zwischen akuter und chronisch rezidivierender Pankreatitis differenziert.

5. Ergebnisse

5.1 Gruppe a Patienten mit Laparotomie ohne Anlage einer Anastomose mit externer Drainage und Ausbildung einer Pankreasfistel

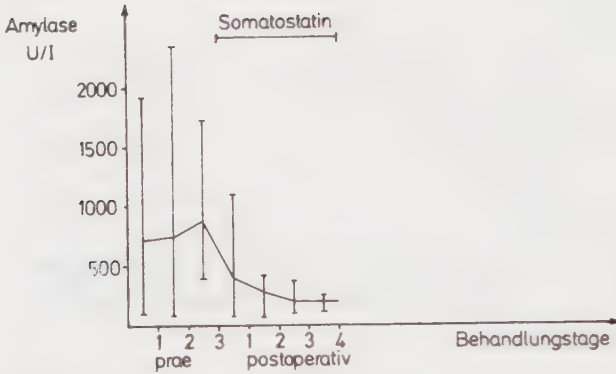
Abb. 7



Darstellung der Blutzuckerwerte des Patienten W.E. praeoperativ sowie unter Somatostatineinfluß postoperativ

Stellvertretend aus der Gruppe a der Patienten, bei denen eine Laparotomie ohne Anastomose mit externer Drainage durchgeführt wurde, ist der Blutzucker Verlauf prae- und postoperativ bei dem Patienten W.E. aufgezeichnet. Zunächst finden sich Werte um 230 mg/%. Gemessen wurde unter gleichen Bedingungen, morgens um 8.00 Uhr. Unter Somatostatin kommt es zu einem diskreten Absinken des Blutzuckers. Somatostatin soll die Insulinfreisetzung hemmen (2,13,73,99) und somit den Blutzuckerspiegel erhöhen. Diese Beobachtungen konnten wir nicht bestätigen, da der Blutzuckerwert unter Somatostatin immer auf Werte um 170 mg/% sank. Nach Absetzen des Somatostatins kam es erneut zu einem Anstieg, der jedoch die präoperativen Ausgangswerte nicht überschritt.

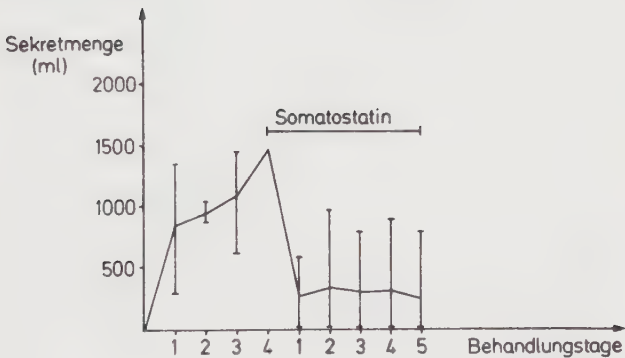
Abb. 8



Verlaufskontrolle der Alpha-Amylase unter Somatostatin

Präoperativ wurden im Serum Alpha-Amylasewerte bis 2.300 U/l gemessen. Auffallend ist die große Streubreite der einzelnen Werte. Insgesamt kann gesagt werden, daß die Amylase im Mittelwert um 750 U/l erhöht ist. Nach Gabe von Somatostatin tritt ein deutlicher Abfall der Amylasewerte im Serum auf. Am 3. Tag unter Somatostatin finden sich die Werte im Normbereich. Die präoperativ beobachteten Schwankungsbreiten der Amylasewerte wohl aufgrund der unterschiedlichen Ausmaße der Erkrankung sind unter Somatostatin deutlich rückläufig.

Abb. 9

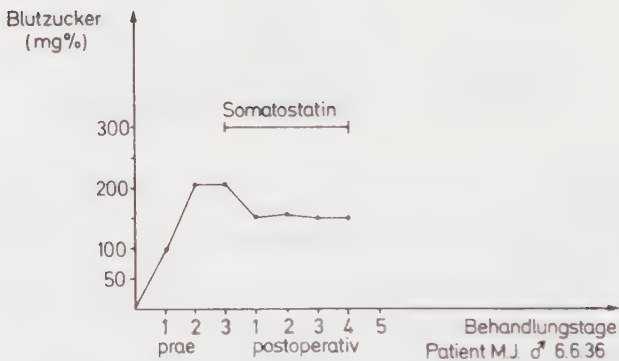


Zusammenfassung der Sekretmengen ohne und mit Gabe von Somatostatin

Zunächst kam es postoperativ zu einem deutlichen Anstieg der Sekretmengen. Anfangs konnten Schwankungsbreiten zwischen 300 und 1300 ml beobachtet werden. Bei einem Patienten wurde am 4. postoperativen Tag 1500 ml Sekret gemessen. Nach Einsetzen der Somatostatinbehandlung kam es zu einem rapiden Abfall der Sekretmengen. Werte um 300 ml im Durchschnitt wurden gemessen. Ein Sistieren der Sekretmenge während der Somatostatingabe konnte nicht erreicht werden. Nach Absetzen der Behandlung war ein weiterer kontinuierlicher Abfall der Sekretmengen zu beobachten, so daß in allen Fällen die ausgebildeten Fisteln zum Versiegen kamen.

5.2 Patienten der Gruppe b mit Laparotomie und Anlage einer Pankreasanastomose und Ausbildung einer Pankreasfistel

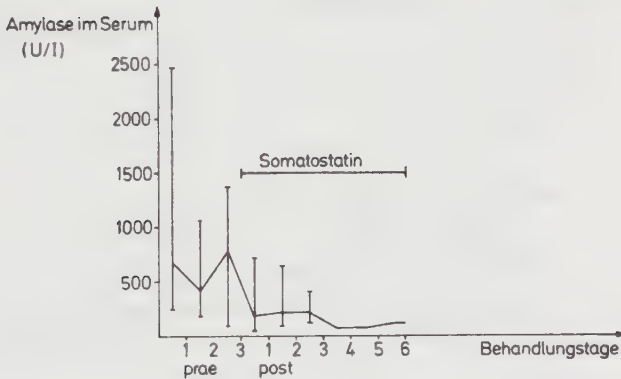
Abb. 10



Blutzuckerverlaufskontrolle prae- und postoperativ unter Somatostatin von M.J.

Als typischer Verlauf einer Blutzuckerkurve eines Patienten mit Anastomose und externer Drainage wurden die gemessenen Werte des Patienten M.J. graphisch dargestellt. Praeoperativ lagen die Blutzuckerwerte um 200 mg/%. Unter Somatostatin kam es zu einem Absinken auf 150 mg/%. Diese Werte waren an allen Behandlungstagen ziemlich konstant.

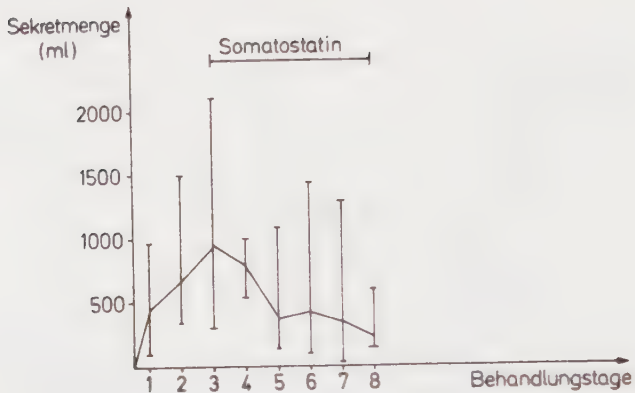
Abb. 11



Darstellung der Alpha-Amylasewerte im Serum prae- und postoperativ unter Somatostatin

Praeoperativ fand sich eine erhebliche Streuungsbreite der Alpha-Amylase bei Patienten der Gruppe b. Anfangs wurden Höchstwerte bis um 2500 U/l gemessen, während die Mittelwerte bei 750 U/l lagen. Unter Somatostatin nahmen die Einzelwerte deutlich ab. Am 1. Tag nach Gabe von Somatostatin lag der Mittelwert um 250 U/l, während der Maximalwert 750 U/l betrug. Während am 3. postoperativen Tag unter Somatostatin die Amylasewerte weiterhin insgesamt rückäufig waren, der Höchstwert jedoch noch 500 U/l betrug, war am 4. postoperativen Tag die Alpha-Amylase bei allen Patienten im Normbereich.

Abb. 12



Sekretmenge der Patienten der Gruppe b ohne und mit Therapie von Somatostatin

Nach der Operation kam es bei den Patienten der Gruppe b zu einem kontinuierlichem Anstieg der Sekretmengen. Am 1. postoperativen Tag wurden im Durchschnitt 500 ml Sekret gemessen. Der Höchstwert lag bei 1000 ml. Am 3. postoperativen Tag war es zu einem deutlichen Anstieg der Sekretmengen gekommen, 2000 ml wurden gemessen. Der Durchschnittswert war mit 750 ml ebenfalls gegenüber dem 1. postoperativen Tag deutlich angestiegen. Nach Gabe von Somatostatin sank die Sekretmenge von zunächst 700 auf 500 ml. Auch die Schwankungsbreite war deutlich weniger. Am 5. Tag unter Somatostatin wurden noch 150 ml Sekret gemessen.

5.3 Fallbericht Vinerius

In der Literatur ist die Anwendung von Somatostatin nicht auf die Pankreatitis beschränkt. So wurde in einer Giessener Arbeit (43) Somatostatin bei einer Dünndarmfistel eingesetzt. Ziel dieser Therapie sollte es sein, die tryptische Aktivität zu reduzieren und somit die Sekretionsmenge zu mindern. Unter diesen Gesichtspunkten wurde auch an der hiesigen Klinik bei einem Patienten mit einer Dünndarmfistel Somatostatin verabreicht.

Am 13.3. 1981 wurde der 42-jährige Patient V.W. (Krb1. Nr. 1468/81) von einem auswärtigen Krankenhaus hierher verlegt. Dort war im August 1980 eine Appendektomie bei ihm vorgenommen worden. Im September des gleichen Jahres erfolgte die erneute stationäre Aufnahme mit der Verdachtsdiagnose eines Ilaus. Zunächst wurde eine konservative Therapie versucht. Hierunter trat keine wesentliche Besserung im Beschwerdebild auf, so daß man sich zur Laparotomie entschloß. Ende Januar 1981 wurde eine Hemicolectomie rechts durchgeführt. Von dieser Maßnahme erholte sich der Patient leidlich. Aufgrund einer Nahtinsuffizienz wurde Ende Februar eine Relaparotomie erforderlich und eine Revision des Dünndarms aufgrund eines Morbus Crohn durchgeführt. Nach dieser Maßnahme klagte der Patient nicht mehr über Schmerzen, es fand sich jedoch weiterhin eine Dünndarmfistel.

Abb. 13

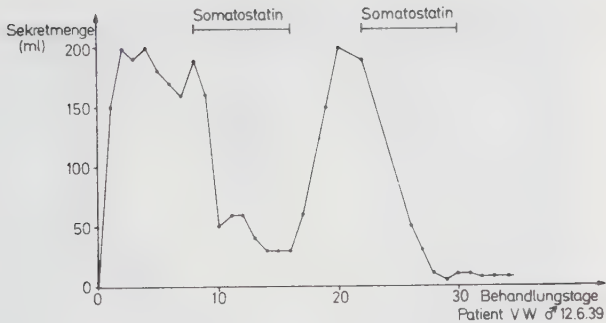


Darstellung einer Magen-Darm-Passage mit Fistelfüllung

Therapie und Verlauf

Mit diesen Befunden kam der Patient am 13.3. 1981 zur stationären Aufnahme. Eine nach der Aufnahme durchgeführte Röntgen-Magen-Darm-Passage ergab eine Insuffizienz im Bereich der Anastomose. Aufgrund des klinischen Bildes, der Anamnese, des Allgemeinzustandes sowie der Diagnose des Morbus Crohn konnte man sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu einer erneuten Laparotomie entscheiden. Stattdessen wurde eine vollständige parenterale Ernährung durchgeführt, weiterhin wurde Somatostatin appliziert. Hierunter kam es zu einer deutlichen Reduzierung der Sekretmenge.

Abb. 14



Verlaufskontrolle der Sekretmenge mit und ohne Somatostatin-Therapie

Zunächst betrug die Sekretionsmenge ca. 200 ml/die. Nach Gabe von Somatostatin reduzierte sich die Menge zunehmend. Nach 8 Behandlungstagen entleerte sich 30 - 40 ml pro/die, so daß das Somatostatin abgesetzt wurde. Der Zeitpunkt war anscheinend zu früh gewählt, da sich nach Absetzen von SST tägliche Sekretionsmengen bis 200 ml fanden. So wurde eine erneute Somatostatinbehandlung über weitere 8 Tage durchgeführt. Hierbei kam es wiederum zu einer Minderung der Sekretion. Eine abschließend durchgeführte Röntgen-Magen-Darm-Passage ergab keinen Hinweis auf eine Nahtinsuffizienz oder Fistelgang.

Abb. 15



Röntgen-Magen-Darm-Passage nach Somatostatinbehandlung,
kein Nachweis für Paravesat oder Dünndarmfistel

6. DISKUSSION

Der Häufigkeitsgipfel bei der akuten Pankreatitis liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, bei der chronischen Pankreatitis zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Auch wir fanden bei Frauen einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Bei den Männern jedoch fanden sich in unserem Patientengut zwei Häufigkeitsgipfel, zunächst zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Dem vermehrten Alkoholkonsum ist das Auftreten einer Pankreatitis in der Altersgruppe zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr zuzuschreiben, wobei die Stimulierung der Pankreassekretion über freigesetztes Gastrin und Sekretin bei gleichzeitiger durch Sphinkterspasmus bedingter Druckerhöhung im Pankreas angeschuldigt wird. Nach SARLES (86,87) kommt eine toxische Wirkung auf die Zelle hinzu, welche die Bildung sehr enzymreicher Zymoganggranula bewirkt, welche dann als Proteinniederschläge im Gangsystem erscheinen. Das Endstadium der chronischen Pankreatitis ist häufig durch Kalzifizierung dieser Proteinniederschläge in den Gängen charakterisiert.

Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen am Pankreas inform einer Pankreasfistel oder Anastomoseninsuffizienz sind häufig beobachtet worden (31,42,57).

Die signifikante Hemmwirkung der exokrinen Pankreassekretion unter Somatostatin veranlaßte mehrere Arbeitsgruppen (18, 51,102,103) Somatostatin an Tieren zu erproben und aufgrund der positiven Resultate auch in der postoperativen Therapie bei Pankreaskomplikationen einzusetzen.

In einer Frankfurter Arbeit (51) wurde SST bei 10 Patienten, die wegen verschiedener Indikationen und mit unterschiedlichen chirurgischen Operationstechniken am Pankreas operiert wurden, eingesetzt. Insgesamt wurde jeweils während fünf Behandlungstagen SST appliziert. Hierunter wurden die Amylase -

werte nachhaltig unterdrückt. Bei allen Patienten lagen sie bei Absetzen der Therapie im Normbereich.

Auch in unserem Patientengut fand sich die Alpha-Amylase nach SST-Gabe im Normbereich. Ursache hierfür ist die Minderung der tryptischen Aktivität durch SST. Die postoperativ gemessenen erheblichen Schwankungsbreiten haben ihre Ursache in dem unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung.

REGAL u. Mitarb. (82) untersuchten die Suppression in der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion durch Somatostatin bei gesunden Probanden unter Stimulation von Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin. Analog zu unseren Ergebnissen zeigte sich ein ausgeprägter inhibitorischer Effekt auf die pankreozymininduzierte Enzymsekretion beim Menschen.

CREUTZFELDT u. Mitarb. (21) beschrieben ebenfalls die sekretin-cholezystokinin-pankreozymin-induzierte Saft- und Enzymsekretion des Pankreas unter Somatostatin beim Menschen. 5 gesunde freiwillige Probanden wurden untersucht. Auch in diesen Fällen trat eine signifikante Hemmung der Enzymsekretion auf. Es wurde eine Hemmwirkung für den Amylase-output unter SST von 60% errechnet. Diese Befunde entsprechen den Untersuchungen von LANKISCH u. Mitarb. (61).

Bei allen Patienten der Gruppen A und B kam es unter Somatostatin zu einem diskreten Blutzuckerabfall. Grundsätzlich ist eine Hemmwirkung des Somatostatins auf die Freisetzung des Insulins beschrieben (63,73).

So beobachteten ALBERTI u. Mitarb. (2), daß nach Stimulation durch intravenös verabreichte Glukose unter SST ein deutlich reduzierter Insulinanstieg und somit ein Blutzuckeranstieg eintrat.

LUCKE (63) berichtete über Blutzucker und Insulinspiegel im oralen Glukosetoleranztest bei normalgewichtigen und fettsüchtigen Versuchspersonen mit normaler Glukosetoleranz. Während der SST-Infusion war die Insulinausschüttung blockiert, es resultierten deutlich erhöhte Blutzuckerwerte.

Auch REGAL u. Mitarb. (82) berichteten in ihrer mit fünf gesunden Probanden durchgeführten Studie von deutlich eingeschränkter Insulinfreisetzung unter SST.

TRAGL u. Mitarb. (99) setzten Somatostatin bei insulinpflichtigen Diabetikern und bei pankreatektomierten Patienten ein. Eine hemmende Wirkung des Somatostatins auf den Blutzucker des juvenilen Typs wurde beschrieben, jedoch fand sich kein Einfluß auf den Blutzucker der untersuchten pankreatektomierten Diabetiker.

LANKISCH u. Mitarb. (61) beobachteten bei ihren Probanden uneinheitliches Blutzuckerverhalten. Bei einer Versuchsperson ergab sich eine leichte Steigerung bzw. Senkung der Werte gegenüber dem nüchternen Blutzucker, in einem Fall zeigte sich keine Änderung.

BENKER (12) berichtete, daß der basale Plasmainsulinspiegel bei Gesunden unter SST unter nicht meßbare Werte supprimiert wurde. Nach oraler Glukosebelastung war der Insulinanstieg deutlich verzögert und vermindert. Erst nach Absetzen der Somatostatinzufuhr wurden maximale Insulinwerte gemessen.

Die Sekretmengen der klinisch und biochemisch nachgewiesenen Pankreasfisteln waren unter Somatostatin deutlich rückläufig. Zunächst war postoperativ ein deutlicher Anstieg der Sekretmengen als Folge der tryptischen Aktivität

des Pankreasrestes gemessen worden. Unter Somatostatin trat eine deutliche Verringerung der Sekretmenge auf, wobei im Durchschnitt eine Verminderung um 70% erreicht werden konnte. Ein Sistieren der Fisteln konnte unter SST nicht erreicht werden, was wahrscheinlich auf die zu kurze Therapiedauer zurückzuführen ist. Dieses Ergebnis findet seine Erklärung in der von CREUTZFELDT (21) beschriebenen Reduzierung der tryptischen Aktivität um 60%.

Eindrucksvoll war der Therapieerfolg bei einer Dünndarmfistel. Eine zunächst nachgewiesene Dünndarmfistel konnte aufgrund der verminderten tryptischen Aktivität nach Somatostatingabe nicht mehr beobachtet werden. HILD u. Mitarb. (43) berichteten ebenfalls über die Anwendung von SST bei persistierender Dünndarmfistel. Auch hier konnte nach Applikation von SST die Sekretion zum Sistieren gebracht werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Somatostatin, ein Tetradekapeptid aus Schafshypothalami isoliert, hemmt die Freisetzung von Wachstumshormonen sowie die Ausschüttung von TSH, Insulin, Glukagon. Weiterhin wird die exokrine Pankreasfunktion und die Sekretion der Magensäure gehemmt.

In unserer Klinik wurden 19 Patienten mit Somatostatin zur Verhütung von postoperativen Pankreaskomplikationen behandelt.

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- | | |
|-----------------|---|
| <u>Gruppe a</u> | Patienten ohne Anastomose und externer Drainage und Ausbildung einer Pankreasfistel |
| <u>Gruppe b</u> | Patienten mit Anastomose und Ausbildung einer Pankreasfistel |
| <u>Gruppe c</u> | Patienten mit Dünndarmfistel |

Gemessen wurden die Blutzucker- sowie Amylasewerte prae- und postoperativ und unter Somatostatin sowie die Sekretmengen der Pankreasfistel.

Unter SST waren die Amylasewerte rückläufig und erreichten am 5. Behandlungstag Normalwerte. Die Blutzuckerwerte waren ebenfalls, wenn auch geringfügig, rückläufig. Die Sekretionsmengen der Pankreasfisteln waren unter Somatostatin um 70% reduziert, ein Sistieren konnte jedoch nicht erreicht werden.

Bei einem Patienten mit persistierender Dünndarmfistel wurde ebenfalls Somatostatin appliziert. Hier kam es zu einem Sistieren der Fistel. Eine zunächst röntgenologisch nachgewiesene Dünndarmfistel konnte nach Absetzen der SST-Therapie auch radiologisch nicht mehr nachgewiesen werden.

A. L I T E R A T U R

1. Acosta, J.N., Ledesma, C.L.:
Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis
New Engl. J. med. 290 (1974) 484
2. Alberti, K.G., M.M. Christensen, J.E. Iversen,
J. Seyar, Hansen, K., Christensen, N.J.:
Inhibition of Insulin secretion by Somatostatin
Lancet II (1973) 1299
3. Altemeier, W.A., Alexander, J.W.:
Pancreatic abscess, study of 32 cases
Arch. Surg. 87 (1963) 80
4. R. Ammann:
Diagnose und Differentialdiagnose der Pankreatitis
- Klinisch - Biochemisches Verlaufprofil und
endoskopisch retrograde Pankreatikographie
Leber-Magen-Darm 6, Nr. 4 (1976) 217
5. Ammann, R.:
Die idiopathische "juvenile" chronische Pankreatitis
Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976) 1789
6. Ammann, R., Suber, H.:
Die "senile" chronische Pankreatitis
- eine neue nosologische Einheit?
Schweiz. Med. Wschr. 106 (1976) 429

7. Arnold, R., Creutzfeldt, W.:
Hemmung der pentagastrin induzierten Säuresekretion
des Magens beim Menschen durch Somatostatin
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 1014
8. Arnold, R., Köbberling, J., Track, N.S.:
Creutzfeldt, W.:
Lowering of basal and stimulated serum immuno reactive
gastrin and secretion in patients with Zollinger-
Ellison-Syndrom by Somatostatin
Acta endocr. (K b h) Suppl. 193 (1979) 75
9. Banks, P.A.:
Akute Pankreatitis
Gastroenterology 61 (1971) 382
10. Becker, V.:
Bauchspeicheldrüse
In: Doerr, W., G. Seifert, E. Mehlinger (Hrsg):
Spezielle pathologische Anatomie, 3 d 6
(Springer Berlin-Heidelberg-New-York 1973)
11. Becker, V.:
Akute Pankreatitis - Morphologie-Pathogenese-Prognose
Chirurg 51 (1980) 357

12. Benker, G., Reinwein, D.:
Somatostatin, Wirkungen und mögliche klinische Bedeutung
Dtsch. Med. Wschr. 17 (1975) 961

13. Blech, W.:
Regulation der Adenohypophyse durch hypothalamische
Hormone - zur Biochemie und Physiologie der Releasing
hormone Teil IV Somatostatin und Somatotropin
Releasing hormone - Endokrinologie Band 72, Heft 1
(1978) 77

14. Blum, A.L. Bruhlmann, W., Peter, P., G.J. Krejs:
Diagnose und Differentialdiagnose der chronischen
Pankreatitis
Münch. Med. Wschr. 117 (1975) 50

15. Brazeau, P., W. Vale, R. Burgus, N. Ling,
M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin:
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion
of immuno reactive pituitary growth hormone
Science 179 (1973) 77

16. Bünte, H.:
Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom
Differentialdiagnose und Therapie
Klinikerzt Jahrgang 1 2/72

17. Burgus, R., N. Ling, M. Butcher, P. Guillemin:
Primary structure of Somatostatin a hypothalamic peptide
that inhibits the secretion of pituitary growth hormone
Proc. Nat. Acad. Sc. (USA) 70 (1973) 684
18. Clemens, M., Jost, J.O., Wittrin, G., Wagner, H.:
Die Behandlung der akuten tierexperimentellen
Pankreatitis mit Somatostatin
Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis
TM-Verlag (1979) 85
19. Coy, D.H., Coy, E.J., Amimura, A., Schally, A.V.:
Solid phase synthesis of growth hormone
- release inhibiting factor
Bioch. Biophys. Res. Commun 54 (1973) 1267
20. Creutzfeldt, W.H. Schmidt:
Aetiology and pathogenesis of pancreatitis
(current concepts)
Scand. J. Gastroent. Suppl. 6 (1970) 47
21. Creutzfeldt, W. Lankisch, P.G., Fölsch, V.R.:
Hemmung der Sekretin- und Cholezystokin-Pankreozymin
induzierten Saft und Enzymsaft und Enzymsekretion des
Pankreas und der Gallenblasenkontraktion beim Menschen
durch Somatostatin
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 1135

22. Doerr, W.:
Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis
Verh. Dtsch. Ges. Innere Medizin 70 (1964) 718
23. Dollinger, H.C., Raptis, S. and E.F. Pfeiffer:
Effects of Somatostatin on exocrine and endocrine
pancreatic function stimulated by intestinal hormones
in man
Horm. metab. Res. 8 (1976) 74
24. Dürr, H.K., Bode, J. Ch.:
Klinik und Therapie der akuten Pankreatitis
Leber-Magen-Darm 6/5 (1976) 282
25. Edelmann, G., Boutilier, Ph.:
Le traitement des pancréatites aigues nécrosantes par
L'ablation chirurgicale précoce des portions nécrosées
Chirurgie 100 (1974) 155
26. Fernandez, J.A., Rosenberg, J.C.:
Post-transplantation pancreatitis
Surg. Gyn. Obstet. 143 (1976) 795

27. Finck, W.T. Sawyers, J.L., Scherker, S.:
A prospective study to determine the efficacy of
antibiotics in acute pancreatitis
Am. Surg. 183 (1976) 667
28. Fölsch, U.R.:
Funktionsanalysen während der endoskopischen retro-
graden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)
Zeitschrift für Gastroenterologie 16 (1978) 149
29. Frey, Ch., F. Beal, J.M.:
Pancreatitis as a complication of operation
Arch. Surg. 87 (1963) 191
30. Fritsch, A.:
Pankreasfistelbehandlung mittels kaudaler
Pankreasjejunostomie
Zbl. f. Chir. 92 (1967) 2845
31. Fritsch, A.:
Akute Pankreatitis - Indikationen, Verfahrenswahl
und Ergebnisse der operativen Behandlung
Chirurg 51 (1980) 376

32. Goebell, H.:
Ätiologie und Pathogenese der akuten und chronischen
Pankreatitis
Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis
TM-Verlag (1979) 11
33. Goebell, H., Hotz, J.:
Die Ätiologie der akuten Pankreatitis
In: Pankreas, Handbuch der inneren Medizin
Forell M.M., Band 3, Teil b, 615
Springer Berlin-Heidelberg-New-York
34. Goebell, H., Hotz, J.:
Die Begleitpankreatitis
Internist 20 (1979) 377
35. Goebell, H.:
Alkoholeinwirkungen am exokrinen Pankreas
Internist 10 (1969) 265
36. Goebell, H.:
Was ist gesichert in der Therapie der akuten und
chronischen Pankreatitis?
Internist 12 (1971) 498

37. Goebell, H., Singer, M.V.:
Wirkungen von Alkohol am menschlichen und tierischen
Pankreas
Leber-Magen-Darm 8 (1978) 304
38. Grunst, J., G. Paumgartner:
Akute Pankreatitis - Klinik, Diagnose und
internistische Therapie
Chirurg 51 (1980) 364
39. G. Guillemin, J. Dubrois, G. Braillon,
J. Cutilleret, G. Spray:
Langzeitergebnisse der Duodenopankreatektomie bei
chronischer Pankreatitis mit Steinbildung
Akt. Chir. Thieme-Verlag, Band 6, Heft 1 (1971)
40. Gyr, K., Stalder, G.A., Schiffmann, J., Fehr, C.,
van der Schmidt, D., Fahrleander, H.A.:
Oral administration of chymotrycin - labile peptide -
a new test of exocrine pancreatic function in man
GUT 17 (1976) 27
41. Hall, R., Schally, A.V., Evered, D., Kastin, A.J.,
Mortimer, C.H., Turnbridge, W.M.G., Bresser, G.M.,
Coy, D.H., Goldie, D.J., McNeilly, A.S., Phenakos, C.,
Weightmann, D.:
Action of growth hormone release inhibitory hormones in
the healthy men and in acromegaly
Lancet II (1973) 581

42. Hess, W.:
Die chronische Pankreatitis
In: M. Saegesser: Aktuelle Probleme in der Chirurgie,
Band 6, Bern Hüber (1969)
43. Hild, P.J., Dobroschke, M., Kahle, K., Aigner:
Somatostatin bei Dünndarmfistel
Chirurg 51 (1980) 155
44. Hollender, L.F., Kümmerle, F., Longmire, W.P.,
Frede, M.:
Chirurgie der Pankreatitis
Diskussionsforum
Langenbeck's Arch. Chir 338 (1975) 91
45. Höffken, B., Luka, C.:
Effect of Somatostatin on pituitary hormone secretion
Acta endocr. (K b h) Suppl. 193 (1975) 70
46. Howes, R., Zuiderma, G.D., Cameron, J.L.:
Evaluation of prophylactic antibiotics in acute
Pancreatitis
J. Surg. Res. 18 (1975) 197

47. V.H. Hübener:
Computertomogramm des Körpers
Röntgen, Band 6, Thieme-Verlag
48. Imrie, C.W., Whyte, A.S.:
A prospective study of acute pancreatitis
Brit. J. Surg. 62 (1975) 490
49. Iversen, J.:
Inhibition of pancreatic glucagon release by
Somatostatin in vitro
Scand. J. clin. LAB. Invest. 33 (1974) 125
50. Kayasseh, L., G.A., Stalder, K. Gyr,
W.W. Rittmann, J. Girard:
Der Einfluß von Somatostatin auf die mittels
Pankreozym - Sekretin oder Testmahlzeit stimulierte
exokrine Pankreassekretion beim Hund
Schweiz. Med. Wschr. 107 (1977) 15
51. Klempa, J., U. Schwedes, K.H. Usadel:
Verhütung von postoperativen pankreatitischen
Komplikationen nach Duodenopankreatektomie durch
Somatostatin
Chirurg 50 (1979) 427

52. Knight, M.J., Condon, J.R., Smith, R.:
Possible use of glucagon in the treatment of
pancreatitis
Brit. med. J. II (1971) 440
53. Koerker, D.J., Ruch, W., Chideckel, E., Palmer, J.,
C.J. Goodner, J. Ensink, C.C. Gale:
Somatostatin: Hypothalamic inhibitor of the
endocrine pancreas
Science 184 (1974) 482
54. Koerker, D.J.,:
Somatostatin: hormon inhibitor
Zit. in Ricketts, HT, JANA 231 (1975) 391
55. Kümmerle, F., Neher, M., Schönborn, H., Mangold, G.:
Vorzeitige Operation bei akuter hämorrhagisch nekro-
tisierender Pankreatitis
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 2241
56. Kümmerle, F.:
Intensivmedizin bei akuter Pankreatitis
Intensivmedizin 10 (1973) 334
57. Kümmerle, F., G. Mangold, K. Rückert:
Chirurgie des Pankreas, chronische Pankreatitis,
Pankreaskarzinom, endokrine Pankreastumoren
Der Internist 20 (1979) 399

58. Kümmerle, F., Maposs, G.:
Zur Frage der konservativen oder operativen Behandlung
von Pankreasfisteln
Dtsch. Med. Wschr. 91 (1966) 643
59. Labey, F.H., Lium, R.:
Cure of pancreatic fistula by pancreatico-jejunostomy
Surg. Gyn. Obstet. 64 (1973) 79
60. Lankisch, P.G., Koop, H., Otto, J., Oberdieck, U.,
Winckler, K., Wolfram, D.J.:
Specificity of increased amylase to creatinine
clearance ratio in acute pancreatitis
Digestion 16 (1977) 160
61. Lankisch, P.G., R. Arnold, W. Creutzfeldt:
Wirkungen von Somatostatin auf die betazellstimulierte
Magensekretion und carbacholstimulierte Pankreas-
sekretion und Gallenblasenkontraktion des Menschen
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 1797
62. Löffler, A., S.E. Miederer, K. Glänzer:
Endoskopisch retrograde Pankreatikographie (ERCP) und
exokrine Funktion bei verschiedenen Pankreatitis-
formen und Papillenstenosen
Leber-Magen-Darm 6, Nr. 4 (1976) 235

63. C. Lucke, H.J. Mitzkat, A. von zur Mühlen:
Somatostatin
Klin. Wschr. 54 (1976) 293
64. Ling, N.R. Burgus, J. Rivier, W. Vale, P. Brazeau:
The use of mass spectrometry in deducing the sequence
of Somatostatin. - A hypothalamic polypeptide that
inhibits the secretion of growth hormone
Bioch. und Biophy. Res. Commun 50 (1973) 127
65. Mallert-Guy, P.:
Grundlagen und Ergebnisse der Chirurgie der
chronischen und rezidivierenden Pankreatitis
Zbl. f. Chir. 101 (1976) 513
66. G. Mangold u. F. Kümmerle:
Zur Pathogenese und Klinik der Pankreasfisteln
Langenbeck's Arch. Chir. 341 (1976) 303
67. Mangold, G.:
Pankreasfisteln
Langenbeck's Arch. Chir. 337 (1974) 127

68. Mason, H.D.W., Forgask, A., Balch, H.H.:
Intestinal fistula complicating pancreatic abscess
Surg. Gynec. Obstet 140 (1975) 39
69. Maurer, G.:
Operative Eingriffe am Pankreas
Munch. Med. Wschr. 111 (1969) 648
70. Medical Research Council Multicenter Trial:
Death from acute pancreatitis
Lancet I (1977) 632
71. Meshkinpour, H., Molinari, M.D., Gardner, L.,
Berk, J.F., Hoehler, F.K.:
Cimetidine in the treatment of acute alcoholic
pancreatitis.
A. randomized double-blind study
Gastroenterology 77 (1979) 687
72. J. Meyer-Burg:
Moderne Pankreasdiagnostik
Chir. Praxis 18 (1974) 637

73. Mortimer, C.H., Carr, D., Lind, T., Bloom, S.R.,
Mallison, A.V., Schally, A.V., Turnbridge, W.M.G.,
Yeomans, L., Coy, D.H., Kastin, A., Bresser, G.M.,
Hall, R.:
Effects of growth hormone release inhibiting hormone
on circulation glucagon insulin and growth hormone in
normal diabetic acromegalic and hypopituitary patients
Lancet I (1974) 597
74. K. Müller-Wisland:
Die Behandlung der akuten Pankreatitis mit Trasylol
Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis
TM-Verlag (1979) 75
75. Nagel, M., Kümmerle, F.:
Operative Behandlung der postakuten und chronischen
Pankreatitis
Therapiewoche 19 (1969) 561
76. M. Neher:
Der derzeitige Stand der operativen Behandlung der
akuten Pankreatitis
Zeitschrift f. Gastroenterologie I (1977) 67
77. Neve, P., Bonnyns, M., Stemon, J.:
La pancreatite aigue necrotique indolore.
Etude anatomo clinique
Acta gastro.-ent.belg. 32 (1969) 287

78. Olazabal, A., Fuller, F.:
Failure of glucagon in the treatment of alcoholic
pancreatitis
Gastroenterology 74 (1978) 489
79. Paloyan, D., Simonowitz, D., Skinner, D.B.:
The timing of Biliary tract operations in patients
with pancreatitis associated with gallstones
Surg. Gynec. Obstet. 141/5 (1975) 737
80. Polak, J.M., Grimalius, L., Pearase, A.G.E.,
Bloom S.R., Amimura, A.:
Growth hormone release inhibiting hormone in gastro-
intestinal and pancreatic D-cells
Lancet I (1975) 1220
81. Ranson, J.H.C., Spencer, F.C.:
Prevention, diagnosis and treatment of pancreatic
abscess
Surg. 82/1 (1977) 99
82. H. Regal, M. Fink, Th. Luger, E. Ogris, M. Fischer,
K. Irsigler:
Suppression der endokrinen und exokrinen Pankreas-
funktion durch Somatostatin beim Menschen unter
Stimulation durch Sekretin und Cholezystokinin-
Pankreozymin
Wiener Klin. Wschr. 17 (1977) 580

83. J. Rösch:
Röntgendiagnostik des Pankreas und der Milz, Teil II
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New-York (1973)
84. J. Rosenberger, W. Stock, P. Altmann:
Die operative Therapie der chronischen Pankreatitis
- Langzeitergebnisse nach organerhaltenden und
resezierenden Verfahren
Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis
TM-Verlag (1973) 229
85. Sarantkis, D., McKinley, W.A.:
Total synthesis of hypothalamic "Somatostatin"
Bioch. Biophys. Res. Commun 45 (1973) 234
86. Sarles, H.:
Symposium Marseille
Pancreas Bibl. Gastroenterolog. 7, Karger Basel (1965)
87. Sarles, H.:
Alcohol and the pancreas
Am. N.Y. Acad. Sci (1975) 262

88. Siler, T.M., Yen, S.S.C., Guillemin, R.:
Inhibition of growth hormon release in humans
by Somatostatin
J. clin. endocr. 37 (1973) 632
89. Sommer, H., Kaoser, H.:
Komplikationen der akuten Pankreatitis
Med. Klin. 70 (1975) 645
90. Schildberg, F.W., G. Heberer:
Zur chirurgischen Behandlung der chronischen
Pankreatitis
Münch. Med. Wschr. 120 (1978) 16
91. H. Schmidt, Creutzfeldt, W.:
Akute rezidivierende Pankreatitis einschließlich der
sogenannten Begleitopankreatitis
In: Klinische Gastroenterologie II, Hrsg. von Demling,
L. Thieme-Verlag Stuttgart (1973)
92. H. Schmidt:
Diagnose und Differentialdiagnose der chronischen
Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms
Chir. Praxis 17 (1973) 627

93. Schönborn, H., Pross, E., Olbermann, M.:
Neuere Vorstellungen zur konservativen und operativen
Therapie der akuten Pankreatitis
Internist 16 (1975) 108
94. Schwemmler, K.:
Chirurgische Gesichtspunkte bei der Therapie der
chronischen Pankreatitis
Dtsch. Ärzteblatt Nr. 32 (1976) 2065
95. Schwemmler, K., R. Böttcher, E. Müller:
Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis
Münch. Med. Wschr. 116 (1974) 1923
96. K.W. Steegmüller, R. Fischer:
Resektionsbehandlung bei chronischer Pankreatitis
Med. Welt, Band 29 (1978)
97. D. Stopik:
Aktuelle Aspekte der konservativen Therapie
der chronischen Pankreatitis
Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis
TM-Verlag (1979) 65
98. Storch, G., Petterson, G., Edlund, Y.:
A study of autopsies upon 116 patients with acute
pancreatitis
Surg. Gyn. Obstet. 143 (1976) 241

99. Tragl, K.H., H. Pointer, H. Kinast, K. Flögel,
E. Deutsch:
Zur Wirkung von Somatostatin bei insulinpflichtigen
Diabetikern und bei pankreatektomierten Patienten
Wiener Klin. Wschr. 16 (1976) 530
100. Trapnell, J.E., Rigby, C.C. Talbot, C.H., Duncan,
E.H.C.:
A controlled trial of Trasylol in the treatment
of acute pancreatitis
Brit. J. Surg. 61 (1974) 177
101. Trapnell, J.E.:
Incidence and mortality of acute pancreatitis
Brit. Med. J. 2 (1977) 1603
102. Usadel, K.H., Schwedes, U., Wdowinski, J.,
Althoff, N.P., Seiffert, U.B., Raptis, S.,
Kempa, J., Strohm, W.D., Leuschner, U.:
Untersuchungen zum kurativen Effekt von Somatostatin
bei der akuten Pankreatitis
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85 (1979)
103. Usadel, K.H., Schwedes, U., Mothes, L., Althoff, P.H.,
Leuschner, U., Raptis, S., Fortmeyer, P.H., Klempa, J.:
Einfluß von Somatostatin auf die experimentelle
Pankreatitis beim Beagle-Hund
Zeitschrift Gastroenterologie 17 (1978) 81

104. Warshaw, A.L., Fuller, A.F.:
Specificity of increased renal clearance of amylase in
diagnosis of acute pancreatitis
New Engl. J. Med. (1975) 292
105. Warner, U., Adler, G.G.:
Zur Frage der Frühdekompensation der Gallenwege bei
der akuten Pankreatitis
Zbl. Chir. 99 (1974) 1225
106. White, T.T., Morgan, A., Hopston, J.:
Postoperative pancreatitis
A study of seventy cases
Am. J. Surg. 120 (1970) 132
107. Willenegger, H., Müller, J., Roth, B., Kaiser, Ch.:
Spätresultate nach transduodenaler Sphinkterotomie
bei akuter biliär bedingter Pankreatitis
Zbl. Chir. 99 (1974) 751
108. G. Wittrin, M. Clemens, M. Arndt, J.O. Jost:
Pankreasresektion bei chronischer Pankreatitis
Die Chirurgie der akuten und chronischen Pankreatitis
TM-Verlag (1979) 233
109. Yamashiro, D., Li, C.H.:
Synthesis of peptide with full Somatostatin aetiology
Bioch., Biophys. Res. Commun 54 (1973) 882

110. E. Zierden, K. Hengst, H. Wagner, U. Gerlach:
Inhibition of stress ulcer formation with Somatostatin
in rats
Res. exp. Med. 168 (1976) 199

9. LEBENSLAUF

Am 21.8. 1949 wurde ich, Karl-Gustav Frerker, als Sohn des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. Hermann Frerker und seiner Ehefrau Ruth in Bremen geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule und des Humanistischen Gymnasiums Meppen wechselte ich 1968 für die letzten beiden Ausbildungsjahre zum Missions-Gymnasium in Bardel / Kreis Bentheim. Dort bestand ich am 9.6. 1970 meine Reifeprüfung.

Seit dem 24.7. 1970 bin ich verheiratet und habe mit meiner Frau 2 Kinder.

Nach Ableistung des Wehrdienstes vom Juli 1970 bis Dezember 1971 studierte ich zunächst 2 Semester Physik an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Zum Wintersemester 1972/73 erhielt ich einen Studienplatz für Humanmedizin in Berlin. Am 15.3. 1973 legte ich mein Vorphysikum ab. Nach der ärztlichen Vorprüfung (27.3.1974) wechselte ich an die Westfälische Wilhelms-Universität in Münster. Dort absolvierte ich am 11.5. 1978 die ärztliche Prüfung und erhielt am 18.5. 1978 die Approbation als Arzt.

Von August 1978 bis Dezember 1980 war ich als Assistenzarzt der chirurgischen Abteilung im Clemens-Hospital Münster tätig. Seit dem 1.1. 1981 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent an der Chirurgischen Klinik, Abt. für Allgemeinchirurgie, der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

